

미소프로스톨의 경구투여가 만삭임신 유도분만에 미치는 효과와 안전성

한림대학교 의과대학 산부인과학교실

나연식 · 김아라 · 김호연 · 박상민 · 정지윤 · 문종수

The Efficacy and Safety of Oral Misoprostol for Induction of Labor at Term Pregnancy

Yon Sik Na, M.D., Ah Ra Kim, M.D., Ho Yeon Kim, M.D., Sang Min Park, M.D.,
Ji Youn Chung, M.D., ChongSoo Moon, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

Objectives: To determine the efficacy and safety of misoprostol administered orally for induction of labor to achieve vaginal delivery at term.

Methods: A total 195 term pregnant women who underwent labor induction with unfavorable cervix were involved. They were taken 100 µg of misoprostol orally and followed by same dose after 6 hours when still unfavorable cervix. Intravenous oxytocin was administrated if necessary. Primary outcome measures were to address clinical effectiveness (mode of delivery, elapsed time to delivery, delivery within 24 hours) and safety (uterine hyperstimulation, Cesarean section rate, maternal morbidity). Secondary outcomes measures included neonatal outcome. Another 46 women were administered 10 mg of dinoprostone pessary vaginally every 12 hours for study control.

Results: Out of 195 cases, successful vaginal deliveries were achieved in 152 cases (77.9%). The elapsed time to vaginal delivery was 14.6 hours. The vaginal deliveries within 24 hours were fulfilled in 125 women (82.2%). Only 2 cases of uterine hyperstimulation syndrome existed. There was no case of life-threatening maternal and neonatal morbidity. Except for the number of times of drug administration and the delivery rate after 24 hours, the overall results of oral misoprostol were similar with that of vaginal dinoprostone.

Conclusion: This protocol of oral misoprostol appears to be safe and effective for cervical ripening and labor induction at term pregnancy. It can be a good option for induction of labor alternative from vaginal dinoprostone. Furthermore, it needs more prospective studies for approval in labor induction.

Key words: Labor induction, Misoprostol, Oral administration

유도분만은 자연적으로 분만 진통이 발생하기 이전에 인위적으로 자궁수축을 일으키는 것으로, 산과 영역에서 흔히 시도되는 기술이다. 임신부와 태아의 상태가 좋지 않아 분만이 시급하지만 진통이 없는 경우를 포함하여 분만예정일을 넘긴 지연임신 (postterm)이나 자궁내 태아 사망 등과 같이 산과적인 문제와 다른 내외과적 원

인으로 유도분만의 적응증은 증가하고 있으며,¹ 여기에 비례하여 분만 진통을 유발할 수 있는 약제에 대한 연구도 이루어지고 있다. 우리나라의 유도분만 시행률은 정확하지 않으나, 초음파와 산전진단 검사의 발전으로 그 빈도가 점점 증가하여 미국에서는 1980년대 후반에 9.0% 정도였던 시행률이 최근에는 21% 정도로 증가하였다.^{2,3}

성공적인 유도분만을 위해서는 자궁경관의 숙화 (ripening) 여부가 중요한 인자이다. 자궁경관의 숙화가 적절하지

접수일 : 2011. 4. 28.
주관책임자 : 문종수
E-mail : obgyn25@hallym.or.kr

않은 상태에서 유도분만을 시행하게 되면 자연분만이나 제왕절개술의 빈도가 높아지므로, 성공적인 유도분만을 위해서는 먼저 자궁경관을 숙화시키는 것이 좋다.^{1,4,5} 자궁경관을 숙화시키기 위해서는 자궁경관에 도노관 삽입 또는 라미나리아 삽입 등의 기계적인 방법과 약제를 이용한 방법이 있으나, 관습적인 방법은 자궁 과자극 증후군이나 전신적인 부작용이 적지만 시술자체의 불편함과 감염의 우려로 최근에는 거의 이용되지 않고 안전성이나 효과를 고려하여 주로 약제를 투여하고 있다.^{5,6}

자궁경관을 숙화시키는 약제로는 주로 프로스타글란딘 제제가 사용되는데, 프로스타글란딘은 내인성 에이코사노이드로서 아라키돈산으로 합성되는 활성 대사물질인데 자궁경부의 교원 섬유질 (collagen fiber)을 분해하고 섬유질내의 수분 함유를 증가시켜 자궁경관을 숙화시키고, 자궁근육층에도 직접작용하여 자궁수축을 일으켜 진통을 발생하게 된다.⁷ 주로 사용되는 프로스타글란딘 제제는 프로스타글란딘 E2유도체인 디노프로스톤(dinoprostone)과 프로스타글란딘 E1유도체인 미소프로스톨(misoprostol)이 있다.⁵⁻⁸ 디노프로스톤은 유도분만에서 그 효과와 안정성이 인정되어 젤과 질좌제가 미국 식품의약청 (US FDA; Food and Drug Administration)에서 이미 승인 되었지만, 가격이 비싸고 실온에서 불안정하여 차광 건습 및 냉장 보관을 해야 하며 경질투약만이 가능한 단점이 있다.^{1,2,8} 반면 비스테로이드성 소염진통제에 의한 위궤양의 치료제로 개발된 경구제제로 합성된 프로스타글란딘 E1유도체인 미소프로스톨은 가격이 싸며 안정성이 높고 분만진통 유발효과가 뛰어나 1980년대 후반부터는 유도분만제로서도 사용되고 있다.^{1,2,8} 지금까지는 프로스타글란딘 제제는 주로 경질투여가 효과적이고 안전하다고 생각되었지만,^{9,10} 미소프로스톨은 무엇보다 질식투여가 아닌 경구로도 투여가 가능하여 경구투여의 간편함은 물론 임신부들의 순응도가 높아 더욱 주목받고 있다.^{1,2,5-8} 비록 미소프로스톨이 미국과 우리나라 식품의약청으로부터 아직 유도분만제로서 승인은 받지 못했지만, 미국 산부인과 학회에서는 유도분만제로서 투약을 용인하고 있어 꾸준히 사용이 증가하고 있다.^{11,12} 하지만 유도분만제로서의 편리함과 효과는 인정

되지만 아직 미소프로스톨의 투여경로, 용량이나 방법은 물론 안정성에 대해서 컨센서스를 이루지는 못했다.¹³ 특히 국내에서도 미소프로스톨의 안정성과 효과에 대한 의료사안과 법적소송 문제도 발생하고 있고, 학회차원의 컨센서스가 시급한 상황이다.

이에 저자들은 유도분만이 필요한 만삭 임신부를 대상으로 본원의 프로토콜에 의하여 미소프로스톨을 경구투여하여 유도분만의 성공여부와 산과적 합병증과 신생아 예후 등의 결과를 비교하여 경구 미소프로스톨의 유도분만제로서의 효용성과 안정성을 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 2008년 1월부터 2010년 6월까지 유도분만을 위하여 한림대학교 강동성심병원 산부인과에 입원하여 한림대학교 연구윤리위원회 심의를 통과하고 본 연구에 동의한 만삭 임신부 195명을 대상으로 하였으며, 또한 같은 시기에 디노프로스톤을 투여하여 유도분만을 시행한 임신부 46명을 대조군으로 하였다. 임신 주수는 최종 월경일로 기준으로 계산하였고, 최종 월경일이 정확하지 않은 경우에는 임신초기 초음파 검사 결과를 토대로 산출하였다. 모든 임신부에게 유도분만 시행 전 사용 약제에 대해 설명을 하였고 동의를 받았다.

유도분만 시행 전 병력과 이학적 검사 및 혈액 검사를 포함한 기본 검사를 시행하여 건강상태를 확인하였고, 골반 내진 검사를 시행하여 Bishop 점수를 계산하였다. 또한 초음파 검사와 비수축 검사를 통해 태아의 상태를 확인하였다.

하지만 임신부에게 1) 프로스타글란딘 제제 사용의 금기증이 있거나, 2) 다태임신, 3) 질출혈, 4) 태아 곤란증, 5) 이전 제왕절개술의 기왕력이 있는 경우, 6) 아두골반 불균형이 의심되는 경우, 7) 이상 태위 등이 있는 경우는 본 연구에서 제외하였으며, 미소프로스톨과 디노프로스톤 두 약제를 병용투여하지는 않았다.

2. 연구 방법

미소프로스톨 (PGE1; Cytotec[®], Pfizer Korea)은 1회에 100 µg씩 경구투여하였고, 규칙적인 진통이 나타날 때까지 6시간 간격으로 투여하였으며 최고 6회까지 투약하였다. 최초의 투약은 진통발생 후 분만진행과 태아상태의 원활한 감시를 위하여 주로 자정에 시작하였다. 대조군으로는 질좌제 (pessary)인 디노프로스톤 (PGE2; Propess[®], 부광약품 한국)을 경질투여하였는데, 1회에 10 mg씩 규칙적인 진통이 나타날 때까지 12시간 간격으로 질 후부원개에 삽입하였으며 최고 4회까지 사용하였다. 약제의 투여 후 20초 이상 지속되는 규칙적인 자궁수축이 10분 동안 2회 이상 나타나거나, 자궁경관 Bishop 점수가 8점 이상인 경우에는 투약을 중단하였다. 태아 심박동의 이상 소견이 보이거나 자궁 과자극 증후군이 발생하였을 경우에도 투약을 중단하였다. 양막파수는 자궁경부의 숙화 정도에 따라 적절하게 시행하였다. 양막파수 후 규칙적인 진통이 소실되었거나, 자궁진통은 있으나 경관의 개대가 진행되지 않거나 태아하강이 지연되는 경우에는 옥시토신의 정맥주입을 시행하였다. 옥시토신은 최초 5 mU/min의 용량으로 시작하여, 규칙적인 진통이 유발될 때까지 20분 간격으로 5 mU/min씩 증량하였고 최대 40 mU/min을 넘지 않게 정맥투여 하였다.

연구의 결과는 약제의 최초 투여 후 분만까지의 소요 시간, 질식분만 성공률, 옥시토신 정맥투입 여부, 미소프로스톨 총 투여량 등을 분석하여 약제의 효용성을 판단하였다. 또한 과자극 증후군 발생율, 제왕절개술의 빈도 및 임신부의 이환율과 태아 심박동 이상, 태변 흡인 유무, 분만 후 1분 및 5분 아프가 점수, 신생아 중환자실 입원 여부와 응급구조술 시행 여부로 신생아 예후를 분석하여 안정성을 평가하였다. 10분에 6회 이상 자궁수축이 연속 2회 이상 관찰되면 자궁 빈수축 (uterine tachysystole)으로, 한 번의 자궁수축이 3분 이상 지속되면 과도 긴장 (uterine hypertonus)으로 정의하였고, 자궁 빈수축 또는 과도 긴장이 태아심박동 이상과 동반되면 자궁 과자극 증후군 (uterine hyperstimulation syndrome)으로 판단하였다. 또한 태아 심박동 이상은 분당 160회 이상의 태아 빈맥

(fetal tachycardia)이나, 심박 변동성 (variability) 상실, 가변 심장박동감소 (variable deceleration), 늦은심장박동감소(late deceleration), 굴모양 심박 유형 (sinusoidal heart pattern)을 보이는 경우로 정의하였다.

통계분석은 SPSS 15.0 (Chicago, IL, USA)의 모수적인 검정방법으로 Pearson chi-square test 또는 two-tailed Student's *t*-test를 이용하였고 비모수적 검정방법으로 Fisher's exact test를 이용하여 *P*-value가 0.05 이하인 경우를 의미있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 연구 대상의 임상적 특징

미소프로스톨을 투여한 대상 임신부는 195명이었고, 비교 대상으로 디노프로스톤을 투여한 대조군은 46명이었다. 임신부의 연령, 신장, 체중, 체질량지수, 분만력, 임신 주수 등의 인구 통계학적인 변수에는 두 군 간의 차이가 없었다. 모든 임신부는 유도분만 시작 전의 Bishop 점수가 평균 4점미만으로 자궁경관은 숙화되지 않았으며, 두 군 간의 차이는 없었다. 유도분만의 적응증은 재태기간 41주 이상의 지연임신이 가장 많았고, 그 외 양막파수, 양수과소증, 임신성 당뇨, 전자간증, 태아발육 지연 등의 순으로 두 군 간의 통계적인 차이는 없었다 (Table 1).

2. 분만과정의 특성 및 결과

전체 미소프로스톨을 경구투여한 195명 중에서 152명 (77.9%)이 질식 분만되었고, 디노프로스톤을 투여한 대조군에서는 46명 중에서 38명 (82.6%)이 질식 분만되어 유도분만 성공률에서 차이는 없었다. 유도분만 실패는 각 약제를 최대용량까지 투여하였음에도 적절한 진통이 발생하지 않은 경우로 한정하였는데, 미소프로스톨 투여는 6예 (3.1%), 디노프로스톤에서는 2예 (4.3%)가 있었으나 역시 두 군 간의 통계학적인 차이는 없었다.

제왕절개술은 미소프로스톨을 투여했을 때에는 43명

Table 1. The characteristics of the study population and indication for labor induction

	Misoprostol (n=195)	Dinoprostone (n=46)	Significance
Maternal age (year)*	30.61 ± 4.23	30.93 ± 2.93	NS
Parity			
Nulliparous (%)	122 (62.6%)	30 (65.2%)	NS
Primiparous (%)	195 (36.9%)	16 (34.8%)	NS
Height (m)*	1.62 ± 0.05	1.62 ± 0.06	NS
Weight (kg)*	72.29 ± 11.91	71.93 ± 10.49	NS
BMI (kg/m ²)*	27.74 ± 4.16	27.50 ± 3.61	NS
Bishop score [†]	3.25 (1,7)	2.93 (1,5)	NS
Gestational age (wk)*	38.70 ± 2.56	38.67 ± 2.28	NS
Indication for labor induction			
Postdate (≥ 41 weeks)(%)	89 (45.7%)	28 (39.1%)	NS
Rupture of membranes (%)	39 (20.0%)	13 (28.3%)	NS
Oligohydramnios (%)	23 (11.8%)	6 (13.0%)	NS
Gestational diabetes (%)	15 (7.7%)	2 (4.3%)	NS
Preeclampsia (%)	13 (6.7%)	4 (8.7%)	NS
Fetal growth restriction (%)	8 (4.1%)	0 (0.0%)	NS
Others (%)	8 (4.1%)	3 (6.5%)	NS

NS: not significance, BMI: body mass index.

Others: maternal disease (schizophrenia, cardiac disease, impetigo), chorioamnionitis.

*: values are mean ± SD.

†: mean (minimum, maximum).

(22.1%)에서 시행되었고, 디노프로스톤은 8명 (17.3%)에서 시행되어 제왕절개술의 발생빈도에 있어서도 두 군간의 차이는 없었다. 제왕절개술은 주로 분만진행 부전과 태아곤란증으로 시행하게 되었으며, 제왕절개술의 적응증에서도 유의한 차이는 없었다.

미소프로스톨은 최초 투여 후 분만까지 평균 14시간 42분이 소요되었고 디노프로스톤은 평균 12시간 13분이 경과되어, 분만까지 소요시간에서도 두 약제 간의 차이는 없었다. 두 약제 모두 50% 이상이 12시간 이내에 분만되었다. 하지만 12시간 경과 후 24시간 이내의 분만은 디노프로스톤을 투여한 경우가 16명 (34.8%)으로 유의하게 많았고, 24시간 경과 이후에 분만된 경우는 미소프로

스톨을 투여한 임신부에서 27명 (18.4%)으로 유의하게 많았지만, 분만까지 소요된 전체 시간에서는 차이가 없었다. 적절한 진통 유발까지 미소프로스톨은 평균 1.93회 투여되었고, 디노프로스톤은 평균 1.30회가 투여되어 미소프로스톨의 투여횟수가 의미있게 많았다. 하지만 산후 출혈량은 두 군간의 차이가 없었으며, 옥시토신 투여 및 경막외 마취 시행에서도 차이가 없었다.

미소프로스톨 투여 후 발생한 부작용은 태아 곤란증을 포함한 태아 심박동 이상이 28예 (14.4%)로 가장 많았으며 자궁 과자극 증후군이 2예 (1.0%)에서 발생하였고 그 외 태반조기박리가 1예에서 발생하였다. 태반조기박리는 임신성고혈압으로 유도분만을 시행한 초산부 1

Table 2. Obstetric outcomes

	Misoprostol (n=195)	Dinoprostone (n=46)	Significance
Mean time to vaginal delivery (min)*	881.95 ± 677.34	732.39 ± 581.23	NS
Delivery in <12 hr (%)	85 (55.9%)	20 (52.6%)	NS
Delivery from 12 hr to 24hr (%)	40 (26.3%)	16 (42.1%)	$P<0.05^{\dagger}$
Delivery in >24 hr (%)	27 (17.8%)	2 (5.3%)	$P<0.05^{\dagger}$
Oxytocin augmentation (%)	113 (57.9%)	22 (47.8%)	NS
Epidural analgesia (%)	52 (26.7%)	17 (37.0%)	NS
Dose of drug*	1.93 ± 1.23	1.30 ± 0.66	$P<0.05$
Estimated blood loss (mL)*	412.5 ± 141.3	398.7 ± 172.9	NS
Mode of delivery			
Vaginal delivery (%)	152 (77.9%)	38 (82.6%)	NS
Spontaneous delivery (%)	129 (66.1%)	34 (73.9%)	NS
Instrumental delivery (%)	23 (11.8%)	4 (8.7%)	NS
Cesarean section (%)	43 (22.1%)	8 (17.3%)	NS
Indication of Cesarean section			
Failure to progress (%)	20 (10.3%)	3 (6.5%)	NS
Fetal distress (%)	16 (8.2%)	3 (6.5%)	NS
Induction failure (%)	6 (3.1%)	2 (4.3%)	NS
Placenta abruptio (%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	NS
Complications			
Nonreassuring FHR patterns (%)	28 (14.4%)	5 (10.9%)	NS
Hyperstimulation syndrome (%)	2 (1.0%)	1 (2.2%)	NS
Chilling (%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	NS
Urticaria (%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	NS
Placenta abruptio (%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	NS

NS: not significance, FHR: fetal heart rate.

*: values are mean ± SD.

†: fisher's exact test.

예에서 발생하였는데, 분만진행 중에 태아 곤란증이 발생하여 시행한 응급제왕절개술에서 50%의 태반에서 조기박리와 혈종이 발견되어 진단하였다. 디노프로스톤에서도 태아 심박동 이상이 5예(10.9%)로 가장 많았지만 두 군 간의 차이를 발견할 수는 없었다. 그 외 자궁 과자극 증후군과 오한, 두드러기가 각 1예에서 발생하였다 (Table 2).

3. 신생아에 대한 영향

신생아의 출생체중은 차이가 없었고, 태변 착색이나 아프가 점수, 신생아 중환자실 입원에서도 모두 양호한 상태로 통계적인 차이는 없었다. 신생아 소생술을 시행한 경우는 전체에서 한 예도 없었다 (Table 3).

Table 3. Neonatal outcomes

	Misoprostol (n=195)	Dinoprostone (n=46)	Significance
Body weight (g)*	3070.3 ± 640.6	3083.6 ± 559.9	NS
Meconium stained (%)	10 (5.1%)	2 (4.4%)	NS
Neonatal CPR (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	NS
NICU admission (%)	3 (1.5%)	1 (2.2%)	NS
Date of NICU admission*	5.7 ± 3.1	5.0 ± 0.0	NS
Apgar score			
1 min			
0-3 (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	NS
4-7 (%)	27 (13.8%)	11 (23.9%)	NS
8-10 (%)	168 (86.2%)	35 (76.1%)	NS
5 min			
0-3 (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	NS
4-7 (%)	9 (4.6%)	4 (8.7%)	NS
8-10 (%)	186 (95.4%)	42 (91.3%)	NS

NS: not significance, CPR: cardiopulmonary resuscitation, NICU: neonatal intensive care unit.

*: values are mean ± SD.

고 찰

인위적으로 임신자궁의 분만 수축을 유발시키는 유도 분만을 성공적으로 수행하기 위해서는 자궁 경관의 숙화가 필수적인 인자인데 이를 위하여 프로스타글란딘 제제가 흔히 사용된다.^{4,5,7} 프로스타글란딘은 자궁경부의 콜라겐을 분해함으로써 경관을 숙화 및 연화시키고, 나아가 자궁근육에도 직접 작용하여 자궁수축을 일으켜 경관을 개대시키는 효과가 있다.^{1,2,7,14} 지금까지는 주로 프로스타글란딘 E2 유도체인 디노프로스톤이 사용되었는데, 그 효과는 인정되지만 비싸고 안정성이 불안하여 반드시 냉장보관을 해야하며 경질 투약을 해야하는 불편함이 있다.^{1,2,7,8,12,14}

1988년 비스테로이드성 소염진통제의 투약으로 인한 소화성 궤양의 예방 및 치료목적으로 개발된 미소프로스톤은 프로스타글란딘 E1의 유도체로서 이후 자궁수축과 자궁경관의 숙화를 유발할 수 있음이 밝혀지면서 초

기임신중절은 물론 자궁내 태아사망의 진통 유발, 임신 중기의 임신중절, 산후출혈의 치료 등 다양한 산과 영역에서 사용되고 있다.^{1,7,8,14} 1990년대 들어서는 만삭임신의 경관 숙화 및 분만유도에도 미소프로스톤이 사용되게 되었다.^{1,7,8,14} 또한 미소프로스톤은 기존의 디노프로스톤에 비하여 가격이 저렴하고 무엇보다 약물적으로 안정되어있어 냉장보관이 아닌 실온 보관이 가능하다. 무엇보다 디노프로스톤이 질식 투여만이 가능하지만 미소프로스톤은 경질 투여뿐 아니라 경구, 설하, 구강 내 점막 및 직장 내 투약도 가능한 장점이 있다.^{1,7,8,14} 특히 경구 투여는 경질 투여 때의 반복적인 질 내 삽입으로 인한 환자의 불편감과 거부감은 물론 환자의 운동성을 제한하지 않아도 되고 무엇보다 반복적인 질 내 삽입으로 인한 감염의 우려가 없다는 장점이 있어서 유도분만에 있어서 미소프로스톤의 투여가 점차 증가하고 있다.^{1,7,8,14} 하지만 디노프로스톤은 유도분만의 치료제로서 효과와 안정성을 인정받아 1992년부터 미국 식품의약청

에서 승인을 받아 사용되고 있지만,^{1,2,8} 미소프로스톨은 아직 유도분만제로서 승인을 받지 못하여 의료사고가 발생하였을 때 법률적인 문제가 따를 가능성이 있다. 비록 미소프로스톨이 식품의약품안전처로부터 승인을 받지 못했지만, 유도분만제로서 그 효과와 안전성이 인정되어 미국 산부인과 학회에서는 미소프로스톨의 투여를 권장하고 있다.^{11,12} 하지만 미소프로스톨은 아직 최적의 용량이나 방법은 물론 안정성에 대해서 컨센서스를 이루지는 못했다.¹³ 국내에서도 미소프로스톨 투여 후 발생한 의료사안에 대한 법적소송 문제가 발생하고 있어, 안정성과 효과에 대한 학회차원의 컨센서스가 필요한 상황이다.

지금까지의 미소프로스톨의 효과를 디노프로스톤과 비교하여 살펴보면, 약제의 투여 방법을 포함하여 투여 용량이나 간격이 매우 다양하고 대상 적응증이 제한되어 그 결과를 일률적으로 적용하기는 어렵다. 실제 미소프로스톨의 경구 투여와 질식 디노프로스톤의 비교 연구의 메타-분석 결과를 보면, 연구자마다 투여 용량과 간격이 다양하여 그 결과가 일률적이지는 않지만 전반적으로 미소프로스톨의 투여가 디노프로스톤에 상응하는 효과가 있는 것으로 판단된다.^{1,2,7,8,14} 미소프로스톨의 경구 투여는 주로 50 µg을 4시간 간격으로 투여하였지만 6시간 간격으로 투여한 연구도 있었고, 본 연구와 동일하게 100 µg을 투여하였지만 4시간 간격으로 투여하여 투여간격이 본 연구보다 짧았던 연구도 있었다. 그 외 200 µg의 고용량을 단기간에 투여하거나 반대로 20 µg의 저용량을 짧은 간격으로 투여한 경우도 있었다.^{1,2,8,15-21} 본 연구에서는 100 µg의 미소프로스톨을 6시간 간격으로 투여하였다. 반면 디노프로스톤은 주로 0.5 mg 젤 혹은 5 mg 질좌제 (pessary)를 사용하였으며, 12시간 간격으로 투여하였다.^{1,2,8,15-21} 그 외 본 연구와 동일하게 10 mg의 질좌제를 사용한 경우도 있으나 투여간격이 6시간으로 본 연구에 비해 짧았던 경우도 있었다. 본 연구에서는 10 mg의 디노프로스톤 질좌제를 12시간 간격으로 질내 삽입하였다.

미소프로스톨 (50 µg, 4시간 간격)을 경구 투여하면 디노프로스톤 (0.5 mg 젤, 6시간 간격)에 비하여 분만까지

의 소요시간이 짧고 옥시토신 투여가 적었지만, 태아의 늦은심장박동감소와 태아 곤란증 등의 부작용의 빈도가 많았다.¹⁵ 하지만 최근연구에서는 경구 미소프로스톨이 분만 소요시간이 짧았지만 부작용에는 차이가 없었다.¹⁶ 미소프로스톨 (50 µg, 6시간 간격)과 디노프로스톤 (10 mg 질좌제, 6시간 간격)에서도 비슷한 결과를 보였다.¹⁷ 용량을 늘려 미소프로스톨 (100 µg, 4시간 간격)을 경구 투여한 경우는 디노프로스톤 (3 mg 질정, 6시간 간격)과 분만 소요시간과 부작용의 빈도에서 차이가 없는 것으로 보고되어,¹⁸ 본 연구와 유사한 결과를 보였다. 고용량 미소프로스톨 (200 µg, 1회)의 투여에서는 디노프로스톤에 비하여 분만까지의 시간은 짧아지고 부작용의 빈도는 비슷하였고,¹⁹ 저용량 미소프로스톨(20 µg, 2시간 간격)의 경구 투여는 분만 소요시간은 길어졌고 부작용은 차이가 없었다.^{20,21} 그러나 각각의 연구에서 프로스타글란딘 제제의 용량과 용법이 표준화되어 있지 않아 유도분만의 효과와 임신부 및 신생아 합병증에 대해서 직접적으로 비교하기는 어려운 실정이다.

미소프로스톨의 경질 투여와 디노프로스톤과의 메타-분석에서도 각각의 용량과 용법이 달라서 일률적으로 결과를 말 할 수는 없지만, 경질 미소프로스톨이 디노프로스톤에 비하여 24시간 이내에 분만할 가능성은 높지만 자궁 과자극 증후군과 같은 부작용의 발생도 높을 수 있다.^{1,14,22} 미소프로스톨은 주로 25 µg에서 50 µg을 3시간 혹은 4시간 간격으로 경질 투여한 경우가 많았다. 미소프로스톨 (50 µg, 3시간 간격)의 경질 투여는 디노프로스톤 (0.5 mg 젤, 6시간 간격)에 비하여 자궁 빈수축과 태변착색이 증가하였고,²³ 투여 간격을 4시간으로 늘리면 자궁 과자극 증후군으로 인한 제왕절개술은 증가하지만 신생아 이환율은 증가하지는 않았다.²⁴ 반면 저용량의 미소프로스톨 (25 µg, 4시간 간격)을 경질 투여하면 디노프로스톤 (10 mg 질좌제, 1회)에 비하여 자궁 과자극 증후군이나 태변 착색 등의 부작용이 증가하지 않았다.²⁵

국내의 연구에서도 투여 방법과 용량이 다양하여 직접적인 비교는 어렵지만 대체적으로 질식 미소프로스톨은 디노프로스톤에 비하여 분만소요 시간은 짧았지만

분만 전후의 합병증에는 차이가 없었다.²⁵ 미소프로스톨의 경구투여는 디노프로스톤에 비하여 자궁 과수축의 빈도가 약간 많았지만, 분만까지의 시간이 짧고 합병증에는 차이가 없었다.²⁶

본 연구에서는 이전 제왕절개술의 기왕력이 있는 임신부는 연구대상에서 제외하였지만, 제왕절개술의 기왕력이 있는 임신부를 포함한 연구에서는 미소프로스톨 (25 µg, 4시간 간격)을 질식 투여하면 효과적이긴 하지만 자궁 과자극 증후군의 발생빈도와 자궁파열이 발생할 가능성이 높아 투여에 주의가 필요하다고 하였다.²⁷ 반면 최근의 메타-분석 연구에서는 제왕절개술의 병력이 있는 임신부에 있어서도 경구 미소프로스톨이나 질식 디노프로스톤을 투여하여도 자궁파열의 비율은 차이가 없다고 하였다.^{1,28}

미소프로스톨은 디노프로스톤과 달리 질식투여 이외에도 경구투여와 직장투여도 가능하다. 미소프로스톨의 직장 투여는 유도분만보다는 주로 산후출혈의 치료 목적으로 투여되고 있다. 금식상태 혹은 의식이 없어 경구로 복용할 수가 없고, 다량의 질 출혈로 인하여 질식으로 투여할 수 없을 때에 직장 투여가 효과적이다. 미소프로스톨의 경구 투여는 질식 투여에 비하여 대사과정이 빨라서 혈중농도가 증가도 빠르고 높지만, 감소도 빠르게 진행되어 이론적으로 자궁 과자극 증후군의 발생이 적다.⁷ 이 같은 관점에서 미소프로스톨의 경구 투여는 같은 용량의 질식 투여에 비하여 비록 분만 소요시간이 짧지는 않지만 충분히 효과적이고, 또한 자궁 과자극 증후군 등의 부작용이 적게 발생되므로 유도분만에 있어 안전하고 효과적이라고 할 수 있다.²⁸ 또한 경구 투여는 반복적인 질 내 삽입과 내진으로 인한 감염의 가능성이 적어 자궁 내 상행감염의 우려가 높을 때에는 더욱 안전하고 효과적일 것이다.^{1,28}

하지만 지금까지의 미소프로스톨은 투여 방법, 투여 용량과 투여 간격이 다양하여 약제의 안전성과 효과에 대하여 일률적으로 결론을 내리기가 어렵다. 이에 본 연구에서는 만기 임신부들을 대상으로 100 µg의 미소프로스톨을 6시간 간격으로 경구 투여하여 그 안전성과 효용성이 기존의 디노프로스톤에 비하여 전혀 차이가 없

었다는 결과를 얻었다. 즉 유도분만 성공률, 분만까지의 소요시간, 제왕절개술의 비율, 임신부와 신생아의 합병증 등에서 두 약제 간에 전혀 유의한 차이가 없었다. 비록 약제의 투여 횟수에서 미소프로스톨이 디노프로스톤에 비하여 유의하게 많았지만 (1.93회/1.30회), 이는 미소프로스톨은 6시간 간격으로 경구투여하였지만 디노프로스톤은 12시간 간격으로 투여하였기 때문일 것으로 생각되며 결과적으로 규칙적인 진통까지의 시간에는 차이가 없었다. 약제의 안전성에 대한 부작용과 합병증에서도 자궁 과자극 증후군의 발생이나 신생아에 대한 심폐소생술, 태변 착색, 신생아 중환자실 입원에서도 의미있는 차이가 없었다. 또 미소프로스톨의 경구투여는 복용이 간편하고 반복적인 질 내 삽입에 비하여 수치감이나 불편함이 덜한 뿐 아니라 감염의 우려가 적다는 장점도 있었다. 하지만 어떤 약제를 사용하더라도 유도분만 중에는 반드시 임신부와 태아를 집중 관찰해야하고, 부작용이나 합병증이 발생하는 경우에는 즉시 응급처치가 가능한 환경 하에서 유도분만이 시행되어야 한다.

만삭임신의 유도분만에서 미소프로스톨의 경구투여는 기존의 디노프로스톤에 비하여 효용성과 안전성에는 차이가 없으며, 오히려 경제적이고 편리한 방법으로 사용된다. 하지만 미소프로스톨이 안전하고 효과적인 유도분만 약제로서 승인받기 위해서는 더 많은 임신부를 대상으로 효과와 합병증에 대한 체계적이고 전향적인 연구가 필요하며, 특히 약제의 투여 용량과 투여 간격에 대한 표준을 확립해야 할 것이다.

참고문헌

1. Weeks A, Alfrevic Z. Oral misoprostol administration for labor induction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 658-71.
2. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Mathews TJ, Kirmeyer S, et al. Births : Final data for 2007. *Natl Vital Stat Rep* 2010; 58(24): 1-85.
3. MacDorman MF, Mathews TJ, Martin JA, Malloy MH. Trends and characteristics of induced labour in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002; 16: 263-73.
4. Moore LE, Rayburn WF. Elective induction of labor. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 698-704.
5. Vroenenraets FP, Roumen FJ, Dehing CJ, van den Akker ES, Aarts MJ, Scheve EJ. Bishop score and risk of cesarean delivery after

- induction of labor in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 690-7.
6. Gelber S, Sciscione A. Mechanical methods of cervical ripening and labor induction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 642-57.
7. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol : Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynecol Obstet* 2007; 99: 160-7.
8. Allen R, O'Brien BM. Uses of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Rev Obstet Gynecol* 2009; 2: 159-68.
9. Abbasi N, Danish N, Shakoor F, Parveen Z, Bilal SA. Effectiveness and safety of vaginal misoprostol for induction of labour in unfavourable cervix in 3rd trimester. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2008; 20: 33-5.
10. Santo S, Lourenço R, Centeno M, Pargana L, Clode N, Ferreira H, et al. Labor induction with 25-microg misoprostol vaginal capsules. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 68: 272-5.
11. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Labor induction. In: Twickler DM, Wendel GD Jr. editors. *Williams obstetrics*. 23rd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010. p.501-5.
12. Alfirevic Z. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD001338: 1-11.
13. Goldburg AB, Wing DA. Induction of labor : The misoprostol controversy. *J Midwifery Womens Health* 2003; 48: 244-8.
14. Varaklis K, Gumina R, Stubblefield PG. Randomized controlled trial of vaginal misoprostol and intracervical prostaglandin E2 gel for induction of labor at Term. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 541-4.
15. Kolderup L, McLean L, Grullon K, Safford K, Kilpatrick SJ. Misoprostol is more efficacious for labor induction than prostaglandin E2, but is it associated with more risk? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1543-50.
16. Langenegger EJ, Odendal HJ, Grove D. Oral misoprostol versus intracervical dinoprostone for induction of labor. *Int Gynaecol Obstet* 2005; 88: 242-8.
17. Ramsey PS, Harris DY, Ogburn PL, Heise RH, Magtibay PM, Ramin KD. Comparative efficacy and cost of the prostaglandin analogs dinoprostone and misoprostol as labor preinduction agents. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 560-5.
18. Shetty A, Livingstone I, Acharya S, Rice P, Danielian P, Templeton A. A randomised comparison of oral misoprostol and vaginal prostaglandin E2 tablets in labour induction at term. *Br J Obstet Gynaecol* 2004; 111: 436-40.
19. Bartha JL, Delgado RC, Benasach FG, Fresno PM, Corral LM. Oral misoprostol and intracervical dinoprostone for cervical ripening and labor induction : A randomized comparison. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 465-9.
20. Hofmeyr GJ, Alfirevic Z, Matonhodze B, Brocklehurst P, Campbell E, Nikodem VC. Titrated oral misoprostol solution for induction of labour : a multi-centre randomized trial. *Br J Obstet Gynecol* 2001; 108: 952-9.
21. Patrick D, Michel B, Caroline V, Olivier I. Oral misoprostol or vaginal dinoprostone for labor induction : A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 162-7.
22. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD000941: 1-13.
23. Wing DA, Ortiz-Omphroy G, Paul RH. A comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 612-8.
24. Buser D, Mora G, Arias F. A randomized comparison between misoprostol and dinoprostone for cervical ripening and labor induction in patients with unfavorable cervixes. *Obstet Gynecol* 1995; 89: 581-5.
25. Lee HJ, Yoon CG, Yang YJ, Lee KH, Kim SJ, Park TC, et al. Labor Induction at Term with Different Regimens of Misoprostol. *Korean J Obstet Gynecol* 2004; 47: 2340-4.
26. Ko OJ, Kim SE, Seo ES, Sone SE, Choi SJ, Oh SY, et al. A comparison of oral misoprostol and vaginal dinoprostone pessary in induction of labor at term. *Korean J Perinatol* 2007; 18: 141-7.
27. Blanchette HA, Nayak S, Erasmus S. Comparison of the safety & efficacy of intravaginal misoprostol with those of dinoprostone for cervical ripening and induction of labor in a community hospital. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1551-59.
28. Weeks A, Alfirevic Z. Oral misoprostol administration for labor induction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 658-71.

「국문초록」

목적: 만삭임신에서 유도분만을 목적으로 사용되는 미소프로스톨을 경구 투여하여 그 안정성 및 효용성을 알아보고자 하였다.

연구방법: 자궁경관의 숙화가 없는 만삭임신 195명의 임신부를 대상으로 하였다. 100 µg의 미소프로스톨을 경구투여 하였으며 경관의 변화가 없는 경우에는 6시간 간격으로 반복투여 하였다. 마지막 경구투여 후 필요하다고 판단된 경우에는 옥시토신을 정맥투여하였다. 경구 미소프로스톨의 효용성을 판단하기 위하여 질식분만 성공률과 분만까지의 소요시간 등을 분석하였고, 안전성을 평가하기 위해서 자궁과 자궁 자극 발생과 제왕절개 빈도 및 임신부 이환율을 분석하였고, 또한 신생아 예후를 알아보았다. 같은 방식으로 46명의 임신부를 대상으로 10 mg의 디노프로스톤을 질식투여하여 대조군으로 비교하였다.

결과: 미소프로스톨을 투여하여 152명 (77.9%)에서 질식분만하였고, 분만까지는 평균 14.6시간 소요되었다. 자궁과 자궁 증후군은 2예에서 발생하였으나, 심각한 임신부 이환율이나 신생아 질환은 발생하지 않았다. 대조군인 질식 디노프로스톤 투여와는 24시간 이후의 분만율과 약제의 투여횟수에서만 차이가 있었고, 질식분만 성공률, 분만까지 소요시간, 옥시토신 투여량, 부작용, 신생아 합병증 등 전반적인 결과에서는 차이가 없었다.

결론: 미소프로스톨의 경구투여는 만삭임신에서 자궁경관 숙화와 유도분만을 위하여 질식 디노프로스톤을 대체할 수 있는 안전하고 효과적인 프로토콜이라고 된다. 또한 안전하고 효과적인 유도분만 약제로서 승인을 받기 위해서는 향후 전향적인 다기관 연구 등의 지속적인 연구가 필요할 것이다.

중심 단어: 유도분만, 미소프로스톨, 경구투여
